

Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer

La prescription d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou d'agonistes des récepteurs NMDA s'inscrit dans un plan plus général de soins et d'aide aux patients. En améliorant, de façon modeste mais certaine, les troubles cognitifs et psycho-comportementaux de la maladie, elle en modifie l'image. Par ailleurs, traiter une hypertension artérielle pourrait avoir un effet préventif.

Stéphanie Bombois*, Florence Lebert*, Bruno Vellas**, Florence Pasquier*

Il aura fallu près d'un siècle entre la première description de la maladie d'Alzheimer, en 1907, et la mise sur le marché de médicaments spécifiques. Ce long intervalle est probablement lié à l'intérêt tardif de la communauté scientifique pour cette maladie neurodégénérative et à la complexité de ses processus étiopathogéniques. Depuis 10 ans, le clinicien peut proposer un traitement symptomatique aux stades légers à modérés de la maladie : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ), et aux stades modérés à sévères les agonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate. Ces traitements ont permis d'améliorer et de changer l'image de la maladie et s'inscrivent dans un plan de soins et d'aide aux patients. Ils permettent de freiner la pente du déclin cognitif et même, dans un tiers des cas, de l'améliorer, de retarder et réduire l'apparition de certains troubles du comportement, et de retarder la perte d'autonomie. Même si certains IACHÉ sont susceptibles de moduler la formation du peptide amyloïde, molécule au cœur du système pathogène de la maladie d'Alzheimer, il est important de pouvoir développer une approche préventive sur les fac-

teurs de risque de démence et des thérapeutiques capables de bloquer le processus pathogène. Relever le défi thérapeutique de la maladie d'Alzheimer, dont la prévalence en France, en 2004, était estimée à près de 800 000 personnes et l'incidence à 165 000, est un devoir de santé publique.

PROCESSUS LÉSIONNEL ET CIBLES THÉRAPEUTIQUES

La maladie d'Alzheimer résulte de deux processus dégénératifs distincts qui se conjuguent pour entraîner une dégénérescence neuronale : l'amyloïdogenèse et la dégénérescence neurofibrillaire. Les dépôts de substance Aβ-amyloïdes proviennent de la coupure de la protéine APP (*amyloid protein precursor*) par des enzymes sécrétases. Le cholestérol et l'insuline sont des modulateurs du métabolisme de l'APP et des plaques amyloïdes. Parallèlement, il existe une atteinte des différents systèmes de neuromédiateurs. Le noyau basal de Meynert est rapidement concerné lors du processus dégénératif, ce qui a

* Centre mémoire de ressource et de recherche, EA 2691, CHRU de Lille, 59037 Lille Cedex. ** Service de médecine interne et gériatrie clinique, hôpital La Grave-Casselardit, 31059 Toulouse Cedex 9. Courriel : s-bombois@chru-lille.fr

pour conséquence un déficit cholinergique précoce et massif. Il existe une diminution de l'activité de la choline-acétyltransférase, enzyme responsable de la production d'acétylcholine, une augmentation de l'activité de la butyrylcholinestérase, enzyme qui lyse l'acétylcholine, et une réduction du nombre des récepteurs cholinergiques. Le nombre de récepteurs nicotiniques, qui notamment modulent la libération de l'acétylcholine, est diminué. Les neurones glutamatergiques sont trop sollicités, ce qui entraîne un excès d'entrée de calcium intracellulaire et la mort neuronale. Par ailleurs, les processus dégénératifs s'accompagnent, entre autres, de réactions inflammatoires et d'un stress oxydatif, potentialisant l'effet des plaques amyloïdes et de la dégénérescence neurofibrillaire sur la mort neuronale. L'ensemble de ces processus lésionnels représente donc les cibles thérapeutiques actuelles et futures.

MÉDICAMENTS DISPONIBLES

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Cette classe thérapeutique permet de réduire le déficit cholinergique par diminution de l'activité destructrice de l'acétylcholinestérase. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) donnée en 1995 à la tacrine, premier IChE, a été une vraie révolution, contribuant à changer l'image de la maladie d'Alzheimer : la « démence sénile » prenait le statut de maladie traitable. Cependant, ce médicament efficace était hépatotoxique et avait une demi-vie courte, nécessitant une surveillance biologique régulière et 4 prises par jour. Ce médicament a été retiré du marché à l'arrivée des IChE de seconde génération, non toxiques et mieux tolérés.

Trois IChE sont actuellement disponibles : le donépézil (Aricept, AMM en 1997), la rivastigmine (Exelon, AMM en 1998) et la galantamine (Reminyl, AMM en 2001). Ils renforcent l'activité cholinergique par inhibition de l'AChE et ont chacun des particularités pharmacologiques : le donépézil est un inhibiteur pipéridinique, la rivastigmine est un inhibiteur sélectif pseudo-irréversible de la butyrylcholinestérase et la galantamine permet une modulation allostérique des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. Les IChE sont indiqués dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer (*Mini mental state* [MMS] compris entre 26 et 10). L'efficacité de ces traitements n'a pas été comparée strictement et semble globalement similaire. Les trois IChE¹⁻³ permettent une stabilisation puis une diminution de la pente du déclin cognitif, et même initialement chez un tiers des patients (dits répondeurs) une amélioration des fonctions cognitives. Ils préviennent et diminuent la survenue de certains troubles psycho-comportementaux, diffèrent la perte d'autonomie et l'entrée en institution, ce qui a pour conséquence un poids moins lourd pour l'aidant.⁴

Une récente méta-analyse⁵ a montré qu'il existait un bénéfice modeste mais significatif des IChE sur le score de l'inventaire neuropsychiatrique (*Neuropsychiatric inventory* NPI). Les items améliorés sont l'apathie, la dépression, l'anxiété et les hallucinations.⁶ L'efficacité sur les troubles psycho-comportementaux pourrait varier suivant les caractéristiques des patients et notamment la sévérité initiale du score comportemental. Il semble que les patients traités activement tirent encore un bénéfice de leur thérapeutique après 3 et même 4 ans de traitement. Toutefois, il existe une hétérogénéité de progression de la maladie selon les patients et une variabilité des réponses au traitement, dont l'origine n'est pas clairement établie.⁷ L'interruption au-delà de 6 semaines d'un traitement par donépézil s'accompagne d'un déclin cognitif tel que le patient retrouve l'état cognitif antérieur à la mise en route du traitement. Par ailleurs, le donépézil est efficace même aux stades sévères, réduisant le déclin des fonctions cognitives, certains troubles psychocomportementaux (dépression, anxiété, apathie et indifférence) et les conséquences sur l'aidant,⁸ ce qui suggère de maintenir le traitement tant qu'un bénéfice est pressenti. La poursuite du traitement dans les formes très sévères de la maladie doit être évaluée au cas par cas.

La prescription initiale doit être faite par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre), et reste valable pendant 1 an, son renouvellement peut être assuré par tout médecin durant cette année. L'instauration d'un traitement par IChE nécessite une augmentation de la dose par paliers (titration), quelle que soit la molécule (v. tableau). L'efficacité de ces molécules dépend de la dose et il est recommandé de les prescrire à la dose maximale tolérée. L'efficacité est démontrée à partir de 5 mg/j pour le donépézil, 6 mg/j pour la rivastigmine et 16 mg/j pour la galantamine. Les effets secondaires rapportés dans les essais thérapeutiques sont d'ordre cholinergique avec des nausées, des vomissements, des diarrhées, des rêves inhabituels, des crampes musculaires, une bradycardie et

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ Les indications des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pourraient s'étendre aux autres démences associées à un déficit cholinergique (maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy, démences vasculaires).
- ➔ La polythérapie, en raison des différentes cibles d'action des traitements.
- ➔ Un « vaccin » correspondant à une immunisation contre le peptide Aβ pourrait agir sur la physiopathologie de la maladie en supprimant les dépôts amyloïdes. Un premier essai de phase II a été interrompu en raison d'encéphalites. Des approches plus sécurisées devraient être prochainement essayées.

Médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

	INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE			AGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA
	Donépézil (Aricept)	Rivastigmine (Rivastigmine)	Galantamine (Reminyl)	Mémantine (Ebixa)
■ Indications	Formes légères à modérées (10 ≤ MMS ≤ 26)	Formes légères à modérées (10 ≤ MMS ≤ 26)	Formes légères à modérées (10 ≤ MMS ≤ 26)	Formes modérées à sévères (3 ≤ MMS ≤ 14)
■ Dose initiale	5 mg/jour	3 mg/jour, en 2 prises	8 mg/jour, en 2 prises	5 mg/jour
■ Augmentation progressive	Par paliers de 4 semaines au moins	Par paliers de 4 semaines au moins	Par paliers de 4 semaines au moins	Par paliers de 1 semaine
■ Doses par palier	5 à 10 mg/jour	3-6-9-12 mg/jour	8-16-24 mg/jour	5-10-15-20 mg/jour
■ Dose minimale efficace	5 mg/jour	6 mg/jour	16 mg/jour	20 mg/jour
■ Dose maximale recommandée	10 mg/jour, en 1 prise	12 mg/jour, en 2 prises	24 mg/jour, en 2 prises	20 mg/jour, en 2 prises
■ Précautions d'emploi	Électrocardiogramme	Électrocardiogramme	Électrocardiogramme	40 ≤ créatinine ≤ 60 mL/min nécessite une réduction à 10 mg/jour
■ Effets secondaires les plus fréquents	Nausées, vomissements, diarrhées, rêves inhabituels, crampes musculaires, bradycardie			

Tableau MMS: Mini mental state.

une rhinorrhée. La perte de poids n'a pas été objectivée lors de la prise du traitement au long cours.⁹ Les IChE peuvent être à l'origine d'effets vagotoniques sur les nœuds sino-auriculaires et atrio-ventriculaires avec pour conséquence une bradycardie ou un bloc de conduction. Il est donc prudent de faire pratiquer un électrocardiogramme avant toute mise en route d'un traitement.

Les différents IChE n'ont pas d'intolérance croisée, ce qui permet de proposer un autre IChE en cas d'intolérance non jugulée pas les traitements symptomatiques. La fréquence des effets indésirables est réduite par l'augmentation très progressive de la dose et diminue avec la durée du traitement. L'expérience clinique suggère qu'en débutant par de petites doses, avec une adaptation thérapeutique progressive pouvant nécessiter un allongement de la durée conseillée des paliers, et en recommandant la prise du traitement pendant les repas, les effets secondaires gastro-intestinaux sont largement réduits. En présence d'un effet secondaire digestif, un traitement symptomatique est indiqué: l'opéramide (Imodium) en présence de diarrhée ou dompéridone (Motilium) en cas de nausées ou vomissements. Les indications d'un changement d'un IChE pour un autre IChE sont: l'allergie, un effet secondaire non maîtrisable, l'absence d'efficacité cognitive après un traitement bien mené de 6 mois (p. ex. chute du MMS de 3 points ou plus en l'absence de cause intercurrente).

Aux stades prédéméntiels (déficit cognitif léger ou *Mild cognitive impairment* [MCI]) les IChE n'ont pas

montré d'efficacité sur le taux de conversion; seul le donépézil a permis de réduire ce taux après 12 mois de suivi, ce qui ne s'est pas confirmé après 3 ans.¹⁰

Il a été relevé, dans une étude récente sur l'efficacité de la galantamine dans le MCI, un nombre légèrement plus important de décès dans le groupe traité (étude GAL-INT-11 et 18, résultats non publiés disponibles sur le site www.clinicalstudyresults.org). Cependant, aucune surmortalité n'a été notée quel que soit le traitement par IChE, chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer. D'ailleurs, l'Afssaps a maintenu pour la galantamine son indication initiale dans la maladie d'Alzheimer.

Agonistes des récepteurs NMDA

La mémantine (Ebixa) est un agoniste NMDA mis sur le marché en septembre 2003, indiqué dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer (3 ≤ MMS ≤ 14). Ce traitement agit sur l'excitotoxicité du glutamate. Son action est symptomatique et a été montrée dans deux essais en double aveugle contre placebo. Les patients recevant la molécule active avaient des scores significativement meilleurs sur les échelles d'évaluation globale (CIBIC-Plus), de vie quotidienne (ADCS-ADL-sev) et cognitifs (*Severe impairment battery* [SIB]) par rapport aux patients sous placebo.^{11,12} Plus récemment, il a été montré que ce médicament pouvait se prescrire en association aux IChE. La mémantine prescrite chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer modérée à sévère, déjà traités de façon stable par donépézil a permis une

amélioration ou une stabilisation cognitive temporaire, une réduction de la pente du déclin des activités de la vie quotidienne et une réduction de la fréquence de nouveaux symptômes comportementaux avec une diminution du nombre d'épisodes confusionnels et d'agitation, comparés aux patients sous placebo.¹³

La mémantine doit être mise en route à la dose de 1 demi-comprimé de 10 mg par jour. L'augmentation de la dose se fait par paliers de 5 mg tous les 7 jours, jusqu'à 1 comprimé de 10 mg matin et soir. Sous ce traitement, il n'est pas plus rapporté d'événements indésirables que sous placebo. Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 mL/min) il est nécessaire de réduire la dose à 10 mg par jour. Il peut exister des interactions avec d'autres traitements comme les antitussifs, la cimétidine ou la ranitidine.

Autres médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer

Les troubles psycho-comportementaux sont rapportés chez plus de 80 % des patients ayant une maladie d'Alzheimer. À partir de recommandations internationales,¹⁴ quatre classes thérapeutiques peuvent être utilisées au long cours, les autres traitements étant plutôt ponctuels ou spécifiques à un symptôme, comme les hypnotiques.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

L'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) est supérieure à celle du placebo sur la tristesse, l'irritabilité, l'anxiété, l'hostilité et les idées délirantes. La réponse thérapeutique est souvent rapide, dans les 2 premières semaines de traitement et nécessite de faibles doses.¹⁵ L'association aux IACHÉ de la fluoxétine ou de la paroxétine pourrait augmenter les effets indésirables des IACHÉ faisant préférer les autres IRS.

Les antiépileptiques thymorégulateurs

La carbamazépine et le divalproate de sodium ont montré une efficacité sur l'agitation, l'irritabilité et l'hostilité.^{16,17} Les principaux effets secondaires liés à ce traitement sont l'ataxie, la désorientation, les troubles de la vigilance et les nausées. Une augmentation progressive de la dose par paliers est recommandée.

Nouveaux antipsychotiques

Les nouveaux antipsychotiques sont réservés aux manifestations psychotiques (hallucinations, troubles des perceptions, idées délirantes) et ont remplacé les neuroleptiques classiques connus pour leur peu d'efficacité lors de démence et leurs fréquents effets indésirables : aggravation des fonctions cognitives, épisodes confusionnels, trouble de la marche avec chutes, parkinsonisme, risque de syndrome malin et de décès, particu-

lièrement chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer dans sa forme à corps de Lewy.¹⁸⁻²⁰ L'olanzapine (5 à 10 mg) et la rispéridone (1 mg) ont montré une réduction significative de l'agitation, de l'agressivité, des hallucinations et des idées délirantes^{21,22} sans modifier l'état cognitif évalué par le MMS. En raison de l'observation d'un nombre supérieur de décès chez les patients sous traitement (3,5 % contre 1,5 %) et d'accident vasculaire cérébral (1,3 % contre 0,4 %), l'Afssaps a informé les prescripteurs, par précaution, que l'olanzapine était déconseillée chez les patients âgés déments souffrants de troubles psychotiques et (ou) de troubles du comportement, et que la rispéridone n'était pas indiquée. Il n'y a pas de telles réserves à l'utilisation de ces traitements aux États-Unis. Ces indications relèvent donc de spécialistes. La clozapine (Leponex) peut être proposée, elle n'est pas d'utilisation facile et nécessite une surveillance biologique rapprochée mais n'a pas les inconvénients des neuroleptiques classiques.

Autres psychotropes

Seul un essai randomisé en double aveugle a testé l'utilisation du lorazépam injectable contre l'olanzapine et un placebo.²³ Le lorazépam et l'olanzapine étaient significativement plus efficaces que le placebo sur l'agitation, sans différence entre les deux molécules actives. Les benzodiazépines doivent être utilisées pour une période courte et avec précaution, car à l'origine d'un risque accru de confusion, de chutes et d'agitation paradoxale.

Au cours des démences, un syndrome confusionnel peut être à l'origine d'une décompensation psycho-comportementale avec agitation.²⁴ Il s'agit de l'expression d'une affection somatique qu'une démarche médicale classique, accompagnée d'un bilan systématique, permet de dépister et de traiter. L'utilisation des psychotropes est alors de courte durée et celle du méprobamate est particulièrement indiquée.²⁵

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

La maladie d'Alzheimer résulte de deux processus dégénératifs distincts irréversibles qui se conjuguent pour entraîner une dégénérescence neuronale. Le rôle central de l'amyloïdogenèse est controversé, mais il s'agit incontestablement d'une étape importante du processus pathologique.

En 1999, Schenk *et al.*²⁶ ont montré que l'immunisation précoce de souris transgéniques surexprimant le gène de l'APP humaine muté, prévenait la formation des plaques amyloïdes. Lorsque cette immunisation était réalisée plus tardivement, chez des animaux ayant déjà des plaques amyloïdes cérébrales, il existait une réduction de l'extension des lésions pathologiques. Ces résultats étaient donc prometteurs pour l'immunisation comme traitement préventif et stabilisateur, voire curatif.

Ainsi, un essai de phase I a été proposé à 104 patients ayant une maladie d'Alzheimer. Il s'agissait d'une immunisation par un peptide A β -42 synthétique (AN 1792) qui a fait preuve d'une bonne tolérance et de l'absence de risque. Des anticorps anti-peptide A β -42 étaient mis en évidence chez environ 25 % des patients ayant reçu l'AN 1792. En 2001, un essai de phase II, international et multicentrique, débutait. Dans cet essai testant en double aveugle les injections d'AN 1792 contre un placebo, ont été inclus 372 patients ayant une maladie d'Alzheimer légère à modérée. Cependant, l'essai fut interrompu quelques mois plus tard en raison de cas de méningo-encéphalites.²⁷ Cette complication a concerné 18 des 300 patients (6 %) ayant reçu le produit actif sans qu'il ait été mis en évidence de relation évidente entre la méningo-encéphalite post-vaccinale et un seuil de titration sanguin d'anticorps anti-A β -42. Il est possible que l'immunisation réalisée ait impliqué les cellules T et l'activation de la microglie à l'origine de l'encéphalite immune. Bien que l'essai ait été interrompu, il a été possible de

montrer que les patients traités par la molécule active avaient un score global aux évaluations neuropsychologiques meilleur que les patients sous placebo.²⁸ En imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique, les patients traités et répondeurs avaient un élargissement ventriculaire plus marqué, et une diminution non significative du volume hippocampique à un an de suivi, par rapport aux patients sous placebo.²⁹ Par ailleurs, l'examen autopsique du cerveau de patients traités par le produit actif et n'ayant pas eu de méningo-encéphalite, a montré l'absence de plaque amyloïde dans le cortex frontal, mais la persistance de dégénérescence neurofibrillaire et d'angiopathie amyloïde.³⁰

Les essais futurs devront donc privilégier une réponse immune peu ou pas pro-inflammatoire. D'autres perspectives intéressantes sont centrées sur les enzymes sécrétées libérant le fragment A β -42 à partir de l'APP. Des inhibiteurs de ces enzymes sont en cours d'essai. Le *nerve growth factor* (NGF), et les statines sont d'autres pistes thérapeutiques.

POUR LA PRATIQUE

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil [Aricept],

rivastigmine [Exelon], galantamine [Reminyl]) :

- sont indiqués dans les formes légères à modérées ($10 \leq \text{MMS} \leq 26$) ;
- permettent une stabilisation puis une diminution de la pente du déclin cognitif, et même dans un premier temps chez un tiers des patients (dits répondeurs), une amélioration des fonctions cognitives ;
- préviennent et diminuent la survenue de certains troubles psycho-comportementaux (apathie, dépression, anxiété et hallucinations), diffèrent la perte d'autonomie et l'entrée en institution, avec pour conséquence un poids moins lourd pour l'aidant ;
- nécessitent une augmentation des doses par paliers et la réalisation d'un ECG préalable ;
- ont des effets secondaires (les plus fréquents sont : nausées, vomissements, diarrhées, rêves inhabituels, crampes musculaires, bradycardie, plus rarement rhinorrhée) ;
- n'ont pas d'intolérance croisée entre eux.

Les agonistes des récepteurs NMDA (mémantine [Ebixa]) :

- sont indiqués dans les formes modérées à sévères ($3 \leq \text{MMS} \leq 14$) ;
- apportent une amélioration globale, de vie quotidienne et des fonctions cognitives, et réduisent l'agitation et les épisodes confusionnels...
- peuvent être associés aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, dont l'action est potentialisée aux stades modérés à sévères ;
- sont bien tolérés (rare exacerbation de la libido) ;
- nécessitent une augmentation des doses par paliers.

Autres médicaments utilisés

Quatre classes thérapeutiques peuvent être utilisées dans les troubles psychocomportementaux :

- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine contre la tristesse, l'irritabilité, l'anxiété, l'hostilité et les idées délirantes ;
- les antiépileptiques thymorégulateurs sur l'agitation, l'irritabilité et l'hostilité ;
- les nouveaux antipsychotiques, olanzapine et rispéridone, efficaces sur les hallucinations et les idées délirantes, sans trop d'effets secondaires à petites doses, ont fait l'objet d'une mise en garde de l'Afssaps en raison de l'observation d'un plus grand nombre de décès et d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients traités ; ils ne sont plus recommandés à ce jour en Europe ;
- une décompensation psychocomportementale doit faire rechercher une affection somatique sous-jacente ; l'utilisation du méprobamate est indiquée, les psychotropes sont alors prescrits pour une courte durée.

Traitements préventifs

Les facteurs de risque vasculaires sont des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Actuellement, seul le traitement de l'hypertension artérielle a prouvé son efficacité pour réduire l'incidence des démences.

Le régime alimentaire pauvre en graisses saturées et riche en graisses mono- et polyinsaturées a montré son efficacité sur la réduction de l'incidence de la maladie.

Les anti-inflammatoires et le traitement hormonal substitutif dont l'efficacité, sans effets indésirables, sur l'incidence de la maladie n'est pas prouvée, ne sont pas recommandés dans cette indication.

TRAITEMENTS À VISÉE PRÉVENTIVE

Facteurs de risque vasculaire

Les facteurs de risque vasculaire, tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux sont des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer, notamment à un âge moyen de la vie. Le métabolisme du cholestérol est impliqué dans la formation des dépôts de substance amyloïde, et certains essais suggèrent que l'utilisation de statines pourrait en réduire l'accumulation.³¹ Pour le moment, seul le traitement de l'hypertension artérielle a montré une efficacité sur la prévention de la démence dans les études prospectives SYST-EUR et PROGRESS,³² et des essais de prévention primaire de la maladie d'Alzheimer sont en cours avec d'autres facteurs de risque vasculaire.

Régime alimentaire

Les études épidémiologiques ont montré un effet bénéfique du régime alimentaire méditerranéen et de la consommation d'aliments pauvres en graisses saturées et riches en graisses mono- et polyinsaturées comme les graisses de poisson. L'hyperhomocystéinémie pourrait contribuer à la maladie d'Alzheimer par des mécanismes vasculaires ou neurotoxiques, il est recommandé de réaliser une supplémentation par vitamines B12 et B6, et folates. La consommation modérée d'alcool (moins de 3 verres par jour chez l'homme et moins de 2 chez la femme) pourrait être protectrice.³³

Neuroprotection

Une approche à visée neuroprotectrice tendrait à prendre en compte les différents mécanismes conduisant à la mort neuronale et de nombreux essais thérapeutiques sont en cours.

Antioxydants : l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) et les carotènes sont les antioxydants testés. Les résultats des études sur leurs effets sur la cognition ou l'incidence de la maladie d'Alzheimer sont contradictoires et leur indication doit être discutée au cas par cas. Les extraits de ginkgo biloba (EGb 761) pourraient intervenir dans le métabolisme de l'APP et réduire

l'incidence de la maladie. Il a été montré que ce traitement améliorerait la cognition à tous les stades de la maladie, comparativement au placebo, et l'étude EPIDOS semble montrer que les femmes qui prennent de l'EGb 761 ont un risque moindre de développer une démence que celles qui n'en ont jamais pris.³⁴ Cette étude est à l'origine d'une étude de prévention en cours : GuidAGE.

Anti-inflammatoires : des essais contre placebo n'ont pas montré de supériorité d'efficacité des anti-inflammatoires chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer, et surtout les effets indésirables ne semblent pas compatibles avec une utilisation préventive.

Traitement hormonal substitutif : les œstrogènes exerceraient un effet neuroprotecteur par inhibition de la formation de peptide amyloïde, stimulation de l'activité cholinergique et diminution des lésions cellulaires liées au stress oxydatif. Les résultats d'une méta-analyse ont montré que le risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes ménopausées prenant un traitement hormonal substitutif (THS) était réduit de 29 % par rapport aux femmes n'ayant jamais reçu d'œstrogènes.³⁵ L'étude prospective CACHE montre que le THS est utile principalement au début de la ménopause. Cependant, jusqu'à présent les résultats des études randomisées ne plaident ni pour un effet symptomatique, ni pour un effet adjuvant quand il est associé à la rivastigmine, ni pour un effet protecteur des œstroprogestatifs sur la survenue ou le délai d'apparition de la maladie d'Alzheimer (mais les études étaient menées chez des femmes de plus de 65 ans).

De grandes études d'intervention actuellement en cours permettront de déterminer ou non si les essais thérapeutiques ont une véritable action dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

CONCLUSION

Les possibilités thérapeutiques actuelles de la maladie d'Alzheimer sont avant tout symptomatiques et l'expérience des IChE, avec bientôt 10 ans de recul, est nettement positive, d'autant que ces traitements s'inscrivent dans un plan de soin et d'aides. Une approche préventive de la démence par des traitements pouvant agir directement sur le processus pathologique est en cours de développement et semble prometteuse. ■

SUMMARY Treatment of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder with a decline in memory and cognitive abilities. During the past 20 years, research on AD has increased the knowledge of the physiopathological mechanisms leading to the disease. The major hallmarks of AD are amyloid plaques and neurofibrillary tangles, associated with a prevalent and early cholinergic deficit and an excitotoxicity with inflammation. These pathological mechanisms represent current and future therapeutic targets. Cholinesterase inhibitors were the first therapeutic class that has consistently shown a clinical efficacy and safety in patients with mild to moderate AD. More recently glutamate receptor antagonists have been shown effective in the management of patients with moderate to severe AD. These two therapeutic classes could improve cognitive functions, slow the progression of the cognitive decline, prevent some behavioural changes and delay institutionalisation. However, AD represents a problem of public health and preventive and curative strategies have to be proposed.

Rev Prat 2005 ; 55 : 1913-9

RÉSUMÉ Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative à l'origine d'un déclin progressif des fonctions cognitives associé à une perte de l'autonomie. Depuis une vingtaine d'années, la recherche a permis de mieux définir les mécanismes physiopathologiques de la maladie, en mettant en évidence la présence de lésions fondamentales : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires, couplées à un déficit cholinergique précoce et prédominant ainsi qu'à des phénomènes d'excitotoxicité. Ces mécanismes pathologiques sont les cibles des traitements actuels et futurs. Depuis 10 ans, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont fait la preuve de leur efficacité et de leur bonne tolérance chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer légère à modérée, puis un protecteur de l'excitotoxicité du glutamate s'est plus récemment montré efficace dans les formes modérées à sévères. Ces traitements permettent une stabilisation ou une diminution du déclin cognitif, voire – chez un tiers des patients – une amélioration cognitive, initiale. Ils préviennent et diminuent certains troubles du comportement et retardent l'entrée en institution. Cependant, devant l'ampleur du problème de santé publique que représente cette maladie, des stratégies préventives et curatives doivent être élaborées.

RÉFÉRENCES

- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Donepezil Study Group. Neurology* 1998;50:136-45.
- Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;155:65.
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54(12):2261-8.
- Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(2):131-45.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289(2):210-6.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
- Winblad B, Jelic V. Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(Suppl 1):S2-8.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57(4):613-20.
- Gillette-Guyonnet S, Cortes F, Cantet C, Vellas B. Long-term cholinergic treatment is not associated with greater risk of weight loss during Alzheimer's disease: Data from the French REAL.FR Cohort. *J Nutr Health Aging* 2005;9(2):69-73.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352(23):2379-88.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-41.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(2):135-46.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):317-24.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of Late life. *Am J Psychiatry* 1997;154:1-39.
- Lebert F. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et dépression de la maladie d'Alzheimer. *Presse Med* 2003;25:1153-200.
- Tariot PN, Erb R, Podgorski CA. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155: 54-61.
- Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich LJ, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:58-66.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:553-63.
- Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, De Kosky ST. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1266-72.
- Lebert F, Blanquart G. Troubles du comportement chez un dément. *EMC Médecine*. 2004;520-5.
- Street J, Clark WS, Gannon KS. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial (Risperidone Study Group). *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
- Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(4):494-504.
- Cohen-Mansfield J. Use of patients characteristics to determine nonpharmacologic interventions for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr* 2000;12:373-80.
- Micas M, Voisin T. Les états confusionnels chez la personne âgée. In: Vetel JM, ed. *Les troubles du comportement du sujet âgé*. Paris:SERDI;2002:13-30.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400(6740):173-7.
- Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61(1):46-54.
- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of A(beta) immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64(9):1553-62.
- Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, et al. Effects of A(beta) immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;10:64(9): 1563-72.
- Masliah E, Hansen L, Adame A, et al. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64(1):129-31.
- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5856-61.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352(9137):1347-51.
- Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Consommation de vin et démente chez les sujets âgés : étude épidémiologique prospective de terrain dans la région de Bordeaux. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153(3):185-92.
- Andrieu S, Gillette S, Amouyal K, et al.; EPIDOS study. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58(4):372-7.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279(9):688-95.

*Les auteurs
n'ont pas déclaré
de conflits d'intérêts.*